



TITLE:

# 腎原発未分化神経外胚葉性腫瘍の1例

AUTHOR(S):

堤, 尚史; 住吉, 崇幸; 岡村, 基弘; 仲島, 義治; 岩村, 浩志; 光森, 健二; 西村, 一男; ... 小山, 貴; 松井, 祐亮; 渡邊, 光正

---

CITATION:

堤, 尚史 ...[et al]. 腎原発未分化神経外胚葉性腫瘍の1例. 泌尿器科紀要 2013, 59(6): 363-367

ISSUE DATE:

2013-06

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/175712>

RIGHT:

許諾条件により本文は2014-07-01に公開

## 腎原発未分化神経外胚葉性腫瘍の1例

堤 尚史<sup>1\*</sup>, 住吉 崇幸<sup>1</sup>, 岡村 基弘<sup>1\*\*</sup>, 仲島 義治<sup>1\*\*\*</sup>岩村 浩志<sup>1</sup>, 光森 健二<sup>1</sup>, 西村 一男<sup>1</sup>, 新宅 雅幸<sup>2</sup>小山 貴<sup>3</sup>, 松井 祐亮<sup>4</sup>, 渡邊 光正<sup>4</sup><sup>1</sup>大阪赤十字病院泌尿器科, <sup>2</sup>大阪赤十字病院病理部<sup>3</sup>大阪赤十字病院放射線科, <sup>4</sup>大阪赤十字病院血液内科

## PRIMITIVE NEUROECTODERMAL TUMOR OF KIDNEY: A CASE REPORT

Naofumi TSUTSUMI<sup>1</sup>, Takayuki SUMIYOSHI<sup>1</sup>, Motohiro OKAMURA<sup>1</sup>, Yoshiharu NAKASHIMA<sup>1</sup>,Hiroshi IWAMURA<sup>1</sup>, Kenji MITSUMORI<sup>1</sup>, Kazuo NISHIMURA<sup>1</sup>, Masayuki SHINTAKU<sup>2</sup>,Takashi KOYAMA<sup>3</sup>, Yusuke MATSUI<sup>4</sup> and Mitsumasa WATANABE<sup>4</sup><sup>1</sup>The Department of Urology, Osaka Red Cross Hospital<sup>2</sup>The Department of Pathology, Osaka Red Cross Hospital<sup>3</sup>The Department of Radiology, Osaka Red Cross Hospital<sup>4</sup>The Department of Hematology, Osaka Red Cross Hospital

A 16-year-old man was referred to our hospital for asymptomatic gross hematuria. The findings of abdominal ultrasonography were normal. A month later, gross hematuria disappeared, and he was not followed after that. A month later, the patient was taken to our hospital in an ambulance for severe back pain and recurring gross hematuria. Computed tomography (CT) revealed a large right renal tumor with tumor thrombus penetrating inside the inferior vena cava. The patient underwent radical nephrectomy and embolectomy. The pathological diagnosis of the tumor was diagnosed as primitive neuroectodermal tumor (PNET) of kidney by immunostaining and gene analysis. We started adjuvant chemotherapy soon after the operation. However, at 10 months after, multiple pulmonary metastases were detected. The patient was treated with salvage chemotherapy, surgery and irradiation therapy as combined modality therapy. Nevertheless, he died 18 months after the diagnosis.

(Hinyokika Kiyo 59 : 363-367, 2013)

**Key words :** Primitive neuroectodermal tumor, Kidney

## 結 言

未分化神経外胚葉性腫瘍は予後不良であることが多い。われわれは初診時から2カ月で急激に増大した腎原発の未分化神経外胚葉性腫瘍に対して根治的腎摘出術、術後補助療法を行うも転移をきたし、救済化学療法や分子標的薬、放射線療法などの集学的治療の末、診断時から18カ月後に死亡した1例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

患者：16歳，男性  
主訴：肉眼的血尿  
既往歴：特記事項なし  
家族歴：特記事項なし

現病歴：2009年9月に肉眼的血尿を主訴に前医を受診。腎炎疑いにて当院腎臓内科へ紹介となった。腹部超音波検査では明らかな腫瘍性病変を認めず、糸球体性・非糸球体性の混在した顕微鏡的血尿を認めるも1カ月後は血尿消失し尿蛋白も認めないため終診となっていた。2009年11月に肉眼的血尿の再発と背部痛の訴えあり当院救急搬送となった。

画像検査所見：造影腹部CTにて右腎下極中心に不均一に造影される約10cm大の腫瘍を認め、わずかに残存する腎実質を圧排していた (Fig. 1a)。腎静脈内から下大静脈に侵入する腫瘍塞栓を認めた (Fig. 1b)。以上から高悪性度の限局性腎腫瘍と診断した。

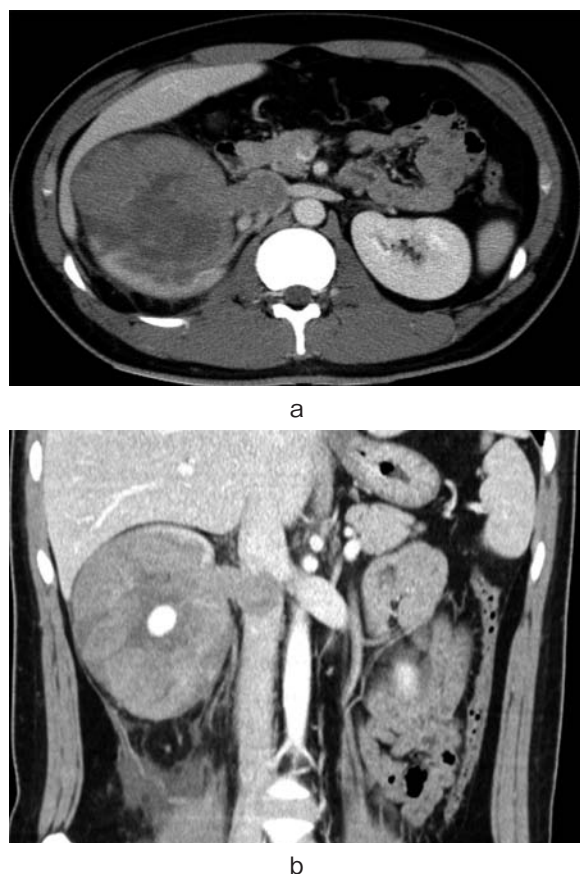
手術：2009年11月に右腎摘出術、下大静脈塞栓摘出術を施行した。手術時間は4時間8分、出血量は376mlであった。

病理学的診断：腎下極から発生した9.4×9.4×8.9cmの腫瘍で腎実質を圧排するように発育していた。肉眼的に腫瘍内部は不均一な淡黄色で広範囲に出血・壊死を認めた (Fig. 2a, b)。顕微鏡的に腫瘍は実質や

\* 現：姫路医療センター泌尿器科

\*\* 現：岡村医院

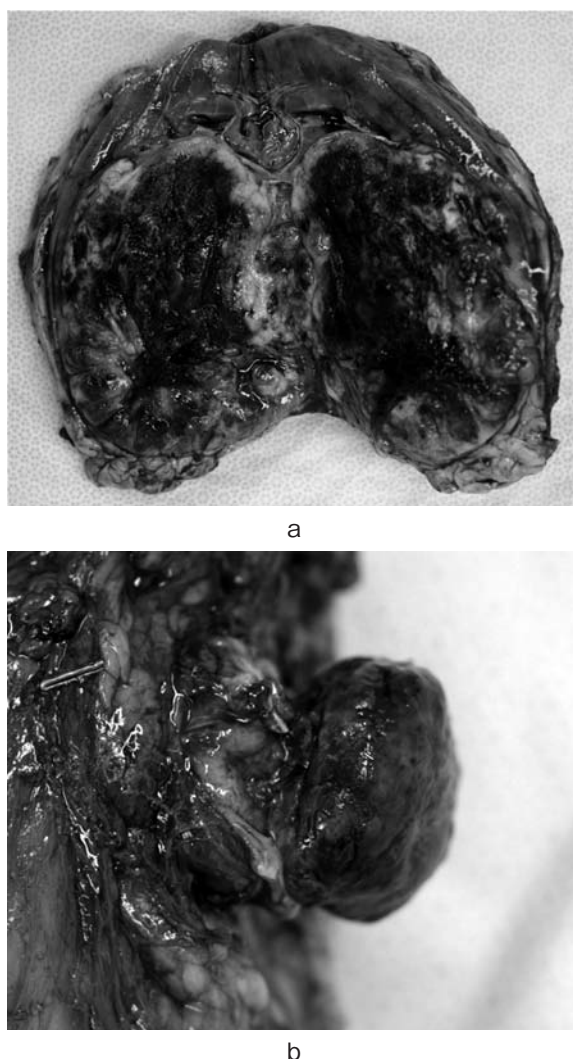
\*\*\* 現：静岡県立総合病院泌尿器科



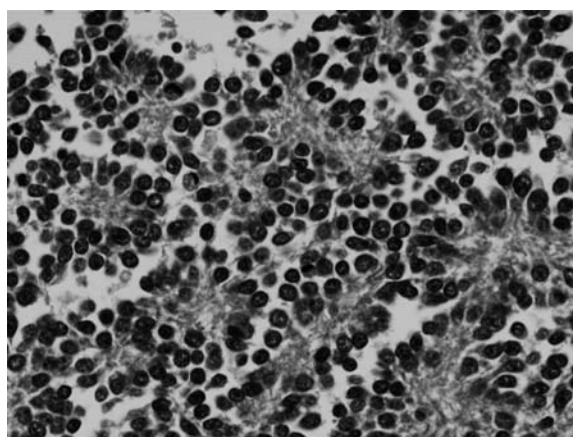
**Fig. 1.** a: Enhanced CT showed a big right renal tumor. b: Enhanced CT showed tumor thrombus penetrating inside the inferior vena cava.

周囲の脂肪組織にも浸潤しており小円形の未分化細胞が円形放射状に配列した Homer Wright rosette を形成しつつ密に増殖していた (Fig. 3). 免疫組織学的染色で CD99, neuron specific enolase (NSE), vimentin が陽性であった. また, FISH 解析にて EWSR1 遺伝子の転座 t (11;22) (q24;q12) が86%に検出された. 以上より右腎原発の未分化神経外胚葉性腫瘍と診断した.

術後経過: 術後の全身検索にて明らかな転移は認めなかったが, 高悪性度腫瘍で再発する危険性が高いため Ewing 肉腫ファミリー腫瘍における化学療法として vincristine/doxorubicin/cyclophosphamide の3剤 (VDC) と ifosfamide/etoposide の2剤 (IE) を交代療法で開始した. 最初の4コース終了後に後の大量化学療法に備えた自家末梢血幹細胞を採取した. その後も12コースまで VDC/IE 交代療法を継続, その間約10カ月は無再発で経過していたが2010年9月に左上肺野・下肺野にそれぞれ1カ所ずつ転移を認めた. 救済化学療法として irinotecan/temozolomide による2剤併用療法 (IT療法) を3コース施行するも腫瘍の大きさに変化なく SD であった. そこで先に採取した自家末梢血幹細胞の移植を併用した busulfan/melphalan 大量化学療法を1コース施行するも肺転移はさらに増大した. 転移巣



**Fig. 2.** a: Macroscopic appearance of the surgical specimen. The renal parenchyma was extensively invaded by a big tumor, which was heterogeneous light yellow with bleeding and necrosis. b: Macroscopic appearance revealed tumor thrombus.



**Fig. 3.** Microscopic examination (HE stain) revealed characteristic Homer-Wright rosettes.

は左上葉と下葉に限局していたため2011年1月に左上葉切除術, 左下葉部分切除術を施行した。1カ月後に坐骨転移, 左胸水貯留を認め坐骨・左全肺野に放射線治療を開始, また, 以前SDで経過したIT療法を再開した。その後も徐々に胸水は増加, 呼吸苦も出現し適宜胸水ドレナージを施行していた。2011年4月末に左胸腔内を埋め尽くす胸水貯留により心臓が圧排され呼吸苦増悪を認めた。肺切除術の標本から血管新生が非常に盛んな腫瘍であることが予測されたため VEGF 阻害剤である bevacizumab を1クール施行したところ, 2週間後にはドレナージをしていないにも関わらず胸水減少, 呼吸苦改善した。しかし1週間後に再び呼吸苦が再燃し bevacizumab 2クール目施行するも改善認めず2011年5月末, 診断時から18カ月後に死亡した (Fig. 4)。

## 考 察

未分化神経外胚葉性腫瘍は神経堤細胞由来の腫瘍で10~20歳代の中枢神経, 軟部組織などに多く発生する<sup>1)</sup>。これまで生物学的に, 発生部位的に骨 Ewing 肉腫, 骨外 Ewing 肉腫, 神経上皮腫, Askin 腫瘍は別疾患として扱われてきたが, 近年, 分子生物学の発達により未分化神経外胚葉性腫瘍も含め上記疾患すべて共通の染色転座を有することが明らかとなった。そこか

ら Ewing 肉腫ファミリー腫瘍 (ESFT) と呼ばれるようになり発生部位によらない治療研究が行われるようになった。

未分化神経外胚葉性腫瘍は1918年に Stout により尺骨神経原発として初めて報告された<sup>2)</sup>。実質臓器での発生は稀とされているがこれまで肺, 子宮, 卵巣, 膀胱, 腎などの発生が報告されている<sup>3)</sup>。腎原発に関しては1975年に Seemayer が初めて報告しており<sup>4)</sup>, 1990年頃から急激に報告数が増加し, 現在までで60例程報告されている。これは腎にも未分化神経外胚葉性腫瘍が発生するという事実が周知されてきたこと, 後述するように免疫染色や遺伝子検索の進歩によりこれまで鑑別困難であったWilms 腫瘍との鑑別が可能となったことが考えられる<sup>3)</sup>。

特徴的な画像所見はないが, これまでの報告例の多くは本症例同様巨大な腎腫瘍で背部痛や側腹部痛を認めていることから短期間で急激に増大するような巨大腎腫瘍に関しては鑑別診断の1つとして挙げられるべきである。今回の症例では初診時の腹部超音波検査では腫瘍が描出できなかったが, 造影CTを施行していれば予後が変わっていた可能性もある。若年者でも肉眼的血尿の背景に稀とはいえ腎の悪性腫瘍があることを念頭に置いて対処すべきと考える。

典型的な病理組織所見として小円形細胞のびまん性

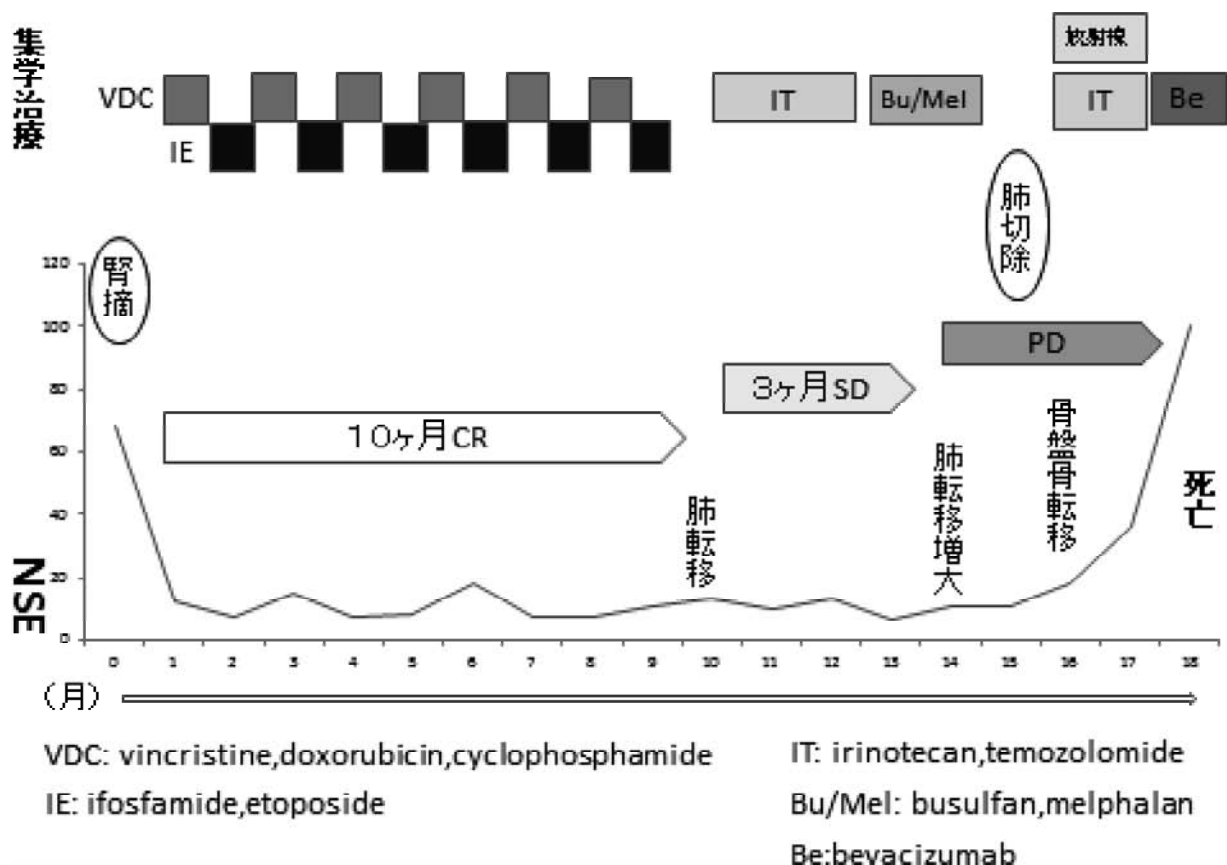


Fig. 4. The clinical course.



の増殖と強拡大にて Homer Wright rosette の形成を認めることが多い<sup>5)</sup>。免疫染色で腫瘍細胞膜は CD99 (抗 MIC2) 抗体に陽性となるが Wilms 腫瘍では陽性となることはない<sup>3)</sup>。また、抗 NSE 抗体には細胞質がびまん性に陽性となり、間葉系分化のマーカーの vimentin も陽性となることが多い。また、遺伝子解析で ESFT に共通の染色体転座 t (11; 22) (q24; q12) をほとんどの症例で認める。

未分化神経外胚葉性腫瘍は予後がきわめて不良である。上野らは腎原発未分化神経外胚葉性腫瘍45症例の検討で23例 (51%) が死亡し、診断から死亡までの期間が平均10.9カ月 (0~60カ月) と非常に短かったと報告している<sup>1)</sup>。さらに45例中予後の記載があった39例のうち2年以上生存したのは11例で、そのうち初診時に転移を認めたのはわずかに1例であった。また、転移がない状態で完全摘出し術後補助化学療法を施行したことにより4年以上無再発で経過している症例もあり<sup>6)</sup>、集学的治療が必要と考えられる。

まず原発巣に対する外科的手術療法だが、放射線の有無に関わらず、局所コントロール、生存率に寄与するという報告がある<sup>7)</sup>。

次に放射線治療に関しては放射線感受性の腫瘍であることが知られており、外科切除困難であった症例や術後補助療法としての放射線療法により局所再発が低下したとの報告もある<sup>7)</sup>。また、孤発性の肺転移巣に対して 15~18 Gy の全肺野照射した群と照射しなかった群で event free survival (EFS) がそれぞれ38, 27%との報告<sup>8)</sup>から European Intergroup Cooperative Ewing Sarcoma Study (EICESS) は、全肺野照射を推奨している。

続いて化学療法に関して VACD (vincristine/actinomycin-D/cyclophosphamide/doxorubicin) + IE (ifosfamide/etoposide) で5年生存率が遠隔転移症例では54%に対して非遠隔転移症例では69%と有意に成績良好であったとの報告をもとに現在、米国・本邦では actinomycin-D を除いた VDC-IE 交替療法が採用されている<sup>9)</sup>。一方、欧州では VIDE (vincristine/ifosfamide/doxorubicin/etoposide) が主に採用されている<sup>10)</sup>。また、再発例に対しては標準的治療が確立されておらず様々な治療法が試みられている。再発もしくは進行した Ewing 肉腫患者19人を対象に irinotecan/temozolomide (IT 療法) を行い、5人の CR と7人の PR が得られたとの報告<sup>11)</sup>や VACD-IE による導入化学療法に対して反応不良であった患者を対象に末梢血幹細胞移植を併用した buslfan/melphalan (bus/mel) の大量療法を施行することにより5年無症候生存率が施行しなかった患者の33%に対して72%と有意に高かった<sup>12)</sup>などの報告がある。

また、最近では分子標的薬による治療研究も注目さ

れる。チロシンキナーゼ受容体である KIT や PDGFR  $\alpha$  が強陽性の患者を対象にチロシンキナーゼ阻害剤である imatinib を使用した8人のうち僅か1人ではあったが PR を得たとの報告がある<sup>13)</sup>。また、染色体転座 t (11; 22) (q24; q12) で形成されるキメラ転写産物である EWS/FLI1 が VEGF の産生を亢進させるとの報告<sup>14)</sup>などから、VEGF 阻害剤の有効性が期待される。本症例でも肺転移巣の切除標本から血管新生が豊富な腫瘍が予測されたことや KIT が陰性であったことから VEGF 阻害剤である bevacizumab を使用しており、一時的ではあったが胸水減少、呼吸症状改善などを認めた。ただ、本症例は bevacizumab 開始時にかなり病状は進行した段階で PS も不良であったため治療効果の評価は困難である。しかし、早い段階での使用により予後を改善できた可能性も考えられる。Bevacizumab に関しての報告例はないが、今後使用症例の蓄積により分子標的薬の有効性が明らかになると期待される。

## 結 語

2カ月で急激に増悪した腎原発未分化神経外胚葉性腫瘍の1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告した。

本論文の要旨は第215回日本泌尿器科学会関西地方会にて発表した。

## 文 献

- 1) 上野陽子, 石川雅邦, 鶴田 崇, ほか: 腎原発未分化神経外胚葉性腫瘍の1例. 日泌尿会誌 **99**: 560-564, 2008
- 2) Maheshwari AV and Cheng EY: Ewing sarcoma family of tumors. J Am Acad Orthop Surg **18**: 94-107, 2010
- 3) 埴岡啓介, 白根博文, 岡 裕也: 腎原発 Primitive neuroectodermal tumor の1例とその鑑別診断. 小児外科 **34**: 423-428, 2002
- 4) Seemayer TA, Thelmo WL, Bolnade RP, et al.: Peripheral neuroectodermal tumors. Perspect Pediatr Pathol **2**: 151-172, 1975
- 5) Bing Z, Zhang P and Tomaszewski JE: Primary Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of the kidney. J Urol **181**: 1341-1342, 2009
- 6) Habermann H, Benesch M, Schips L, et al.: Findings and clinical course of a localized primitive peripheral neuroectodermal tumor of the kidney. Urol Int **71**: 319-321, 2003
- 7) 浜之上 聡, 牧本 敦: ユーイング肉腫. 癌と治療 **34**: 175-180, 2007
- 8) Huang M and Lucas K: Current therapeutic approaches in metastatic and recurrent Ewing sarcoma.

- Sarcoma **10** : 1155, 2011
- 9) Karosas AO : Ewing's sarcoma. *Am J Health-Syst Pharm* **67** : 1599-1605, 2010
  - 10) 山田健志, 杉浦英志 : 骨盤発生の骨肉腫 (骨MFH 含む), ユーイング肉腫, 脱分化型軟骨肉腫に対する薬物プロトコール治療の現状と今後. *癌と化療* **38** : 372-377, 2011
  - 11) Casey DA, Wexler LH, Merchant MS, et al. : Irinotecan and temozolomide for Ewing sarcoma: The Memorial Sloan-Kettering Experience. *Pediatr Blood Cancer* **53** : 1029-1034, 2009
  - 12) Ferrari S, Sundby HK, Luksch R, et al. : Nonmetastatic Ewing family tumors: high-dose chemotherapy with stem cell rescue in poor responder patients: results of the Italian Sarcoma Group/Scandinavian Sarcoma Group III protocol. *Ann Oncol* **22** : 1221-1227, 2011
  - 13) Chao J, Budd GT, Chu P, et al. : Phase II clinical trial of imatinib mesylate in therapy of KIT and/or PDGFR $\alpha$ -expressing Ewing sarcoma family of tumors and desmoplastic small round cell tumors. *Anti-cancer Res* **30** : 547-552, 2010
  - 14) Dalal S, Berry AM, Cullinane CJ, et al. : Vascular endothelial growth factor: a therapeutic target for tumors of the Ewing's sarcoma family. *Clin Cancer Res* **11** : 2364-2378, 2005
- (Received on December 3, 2012)  
(Accepted on February 18, 2013)